

© БЫЧКОВСКАЯ Т.В., ХИШОВА О.М., 2012

## ИЗУЧЕНИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ГЕЛЯ КАЛЬЦИЯ ГЛЮКОНАТА 2,5%

БЫЧКОВСКАЯ Т.В., ХИШОВА О.М.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,  
кафедра промышленной технологии с курсом ФПК и ПК*

**Резюме.** Статья посвящена изучению реологических свойств геля кальция глюконата 2,5% на сложной эмульсионной основе.

При выборе рациональной технологии получения и оптимизации состава мягкого лекарственного средства (МЛС) гель кальция глюконата 2,5%, применяемого для устранения воздействия плавиковой кислоты, важно изучение реологических свойств. Проведенные исследования позволили определить вязкость, тиксотропные свойства, кинетику деформации изучаемого геля и охарактеризовать его как структурированную дисперсную систему. Установлено, что исследуемый гель обладает тиксотропными свойствами. Наличие тиксотропных свойств характеризует хорошую намазываемость геля кальция глюконата и способность к его выдавливанию из туб.

**Ключевые слова:** *гель, кальция глюконат, реологические показатели, вязкость, напряжение сдвига, скорость сдвига.*

**Abstract.** The article is devoted to the study of rheological properties of 2,5% calcium gluconate gel based on complex emulsion. When choosing a rational technology of production and optimization of soft medicinal agent 2,5% calcium gluconate gel, used to eliminate the impact of hydrofluoric acid, it is important to study its rheological properties. The conducted researches enabled us to determine viscosity, deformation kinetics of the studied gel and characterize it as a structured disperse system. The presence of the revealed rheological properties of 2,5% calcium gluconate gel insures its good spreading capacity and readiness to be squeezed out of tubes.

Детальный анализ литературы по дерматологии показывает, что подавляющее большинство заболеваний кожи вызываются постоянным ежедневным воздействием на нее вредных физических факторов, агрессивных химических веществ, патогенных микроорганизмов и многочисленных хими-

ческих компонентов, содержащихся в растениях.

Для предотвращения или снижения негативных последствий такого влияния на производствах, связанных с использованием агрессивных химических веществ, необходимо применять современные профилактические защитные и регенерирующие дерматологические мягкие лекарственные средства (МЛС) [1, 2, 3].

С целью расширения номенклатуры отечественных МЛС защитного и регенерирую-

*Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра промышленной технологии с курсом ФПК и ПК, тел. раб.: 8 (0212) 37-00-13 – Бычкова Т.В.*

щего действия разработан гель кальция глюконата 2,5% на основе из макроголов для лечения и профилактики воздействий плавиковой кислоты. Плавиковая кислота (фтороводородная кислота) представляет собой водный 40—70% раствор фтороводорода. Для действия плавиковой кислоты на кожу характерен скрытый период продолжительностью 4–6 часов, после чего появляется интенсивная боль. Кожные покровы белого цвета. Спазм капилляров сменяется их параличом и воспалительной экссудацией, в результате чего появляются пузыри. Уже в скрытом периоде происходит развитие дистрофических изменений, связанных с гипокальциемией, приводящих к быстрому нагноению. По вскрытии пузырей обнаруживаются студнеобразные ткани. Действие кислоты на ткани продолжается даже после ее удаления, что объясняется глубоким проникновением ионов фтора. Для поражений плавиковой кислотой характерно, что в ряде случаев пострадавший из-за отсутствия ощущений вначале не замечает начала поражения и не принимает мер по нейтрализации действия кислоты. Поэтому иногда развиваются тяжелые поражения.

Нами были разработаны различные серии геля кальция глюконата 2,5% на гидрофильных основах.

Основа для МЛС является активным компонентом МЛС, который влияет на скорость и полноту высвобождения действующих веществ и обуславливает их терапевтический эффект. Она должна быть химически и биологически индифферентной (не изменять функции и pH кожи, не раздражать, не вызывать ее сенсibilизацию) и обеспечивать консистенцию МЛС.

Гидрофильные основы, состоящие из макроголов, могут использоваться с большинством ЛС: антибиотиками, витаминами, сульфаниламидами, ферментами, гормонами и др. Мази, изготовленные на этих основах, имеют высокую терапевтическую эффективность.

Положительными качествами этого типа основ является растворимость в секретах слизистых оболочек, что устраняет необходимость подбирать вещества со строго заданной температурой плавления, способность полно-

стью отдавать действующие вещества, стойкость при хранении, макроголы обладают отличными товарными качествами.

В настоящее время система обеспечения контроля качества предъявляет высокие требования к МЛС, которые во многом связаны со стандартизацией их состава, показателями качества и параметрами технологического процесса.

Некоторые реологические свойства МЛС, такие как динамическая вязкость и тиксотропность влияют на терапевтические и потребительские показатели, например на высвобождение действующих веществ, на экстракцию из туб, на удобство и легкость нанесения на кожу [2].

Цель исследования: – изучить структурно-механические свойства геля кальция глюконата 2,5% на сложной эмульсионной основе.

Результаты этого исследования необходимы для получения МЛС с высокими показателями качества, а также для разработки технологии получения и методов стандартизации МЛС.

## Методы

Теория ротационного метода вискозиметрии предполагает отсутствие проскальзывания жидкости у поверхностей тел. Следовательно, момент вращения, передаваемый от одной поверхности к другой, является мерой вязкости жидкости.

Для изучения вязкости разработанного геля использовали метод ротационной вискозиметрии [5]. Принцип действия ротационных вискозиметров основан на измерении силы сдвига в жидкой среде расположенной между двумя коаксиальными цилиндрами, один из которых вращается двигателем, а второй приводится во вращение первым.

Приборы этого типа могут работать при различных температурах. При варьировании скорости ротора (таким образом, при изменении градиента скоростей), можно исследовать текучесть и неньютоновских жидкостей, к которым относятся МЛС.

Измерение динамической вязкости и тиксотропности геля кальция глюконата 2,5%

проводили на ротационном вискозиметре «ВСН-3».

Для проведения исследования были использованы гели, имеющие одинаковый состав, но разные сроки годности (табл. 1).

В качестве компонентов основы использовали макроголы с различной молекулярной массой, димексид, масло подсолнечное, глицерин, твин-80, эмульсионные воски и воду очищенную. Для диспергирования кальция глюконата использовали димексид (табл. 1).

Гель кальция глюконата 2,5% получали следующим образом:

В выпарительной чашке сплавляли на водяной бане компоненты основы с учетом их консистенции. Кальция глюконат измельчали в ступке под пестиком в присутствии димексида и части расплавленной основы и добавляли по частям оставшуюся основу [7, 6].

Полученный гель кальция глюконата 2,5% представлял собой вязкую массу белого цвета, без запаха.

Навеску анализируемого образца геля кальция глюконата 2,5% (около 20 г) помещали в измерительный резервуар. Скорость вращения цилиндра вначале последовательно увеличивали от 200 до 600 об/мин, используя пять скоростей вращения, а после достижения максимальной для данного прибора величины касательного напряжения также последовательно уменьшали.

Вязкость (структурная, эффективная или кажущаяся) характеризуется углом (М), на который поворачивается второй цилиндр. Этот угол пропорционален моменту силы, выраженному в ньютон-метрах (Н/м<sup>2</sup>).

В случае ламинарного потока динамическую вязкость  $\eta$ , выраженную паскаль-се-

кундах (Па·с), вычисляли по формуле (1):

$$\eta = \frac{1}{w} \left( \frac{M}{4\pi \cdot h} \right) \cdot \left( \frac{1}{R_A^2} - \frac{1}{R_B^2} \right) \quad (1)$$

где:

$h$  – глубина погружения второго цилиндра в жидкую среду, в метрах;

$R_A$  – радиус меньшего из цилиндров, в метрах;

$R_B$  – радиус большего из цилиндров, в метрах;

$w$  – угловая скорость, в радианах в секунду [5].

Касательное напряжение вычисляли по формуле (2),

$$t = Z \cdot \alpha \quad (2),$$

где:

$t$  – касательное напряжение, Н/м<sup>2</sup>;

$Z$  – цилиндрическая константа;

$\alpha$  – показание измерительного прибора [6, 7].

## Результаты и обсуждение

Результаты исследования динамической вязкости и тиксотропных свойств представлены в таблицах 2-6 и на рисунках 1, 2.

С увеличением температуры динамическая вязкость уменьшается (табл. 2).

В течение исследуемого срока хранения динамическая вязкость геля кальция глюконата 2,5% практически не менялась (табл. 3).

В том случае, когда все объединяемые дисперсии имеют одинаковое число степеней свободы (т.е.  $v_1 = \dots v_2 = \dots v_g = \dots v_n$ ), для проверки гипотезы равенства дисперсий применяют критерий Кохрена со статистикой.

Таблица 1

Состав геля кальция глюконата 2,5%

Серия	Срок хранения, мес.	Компоненты основы
1	Свежеприготовленный гель	Макрогол – 35000, макрогол – 400, твин-80, глицерин, димексид, масло подсолнечное, эмульсионный воск, вода очищенная.
2	3	
3	6	
4	9	
5	12	

Таблица 2

**Зависимость динамической вязкости от температуры исследуемого образца геля кальция глюконата 2,5%, при скорости вращения ротора 200 об/мин, время вращения 4 минуты, n=4**

№ п/п	Температура образца геля (°C)	Динамическая вязкость, $\eta$ (Па·с)
1	20±2	50,80 ± 0,22
2	30±2	48,80 ± 0,16
3	40±2	40,20 ± 0,34
4	50±2	32,70 ± 0,23
5	60±2	29,60 ± 0,18

Таблица 3

**Зависимость динамической вязкости от срока хранения исследуемого образца геля кальция глюконата 2,5%, при скорости вращения ротора 200 об/мин, время вращения 4 минуты, n=4**

№ п/п	Срок хранения образца геля, мес.	Температура образца геля, °C	Динамическая вязкость, $\eta$ (Па·с)
1	Свежеприготовленный гель	20±2	51,212 ± 0,230
2	3		49,971 ± 0,110
3	6		50,534 ± 0,250
4	9		50,760 ± 0,120
5	12		49,862 ± 0,220

Таблица 4

**Статистическая обработка исследования динамической вязкости геля кальция глюконата 2,5% с применением критерия Кохрена**

Серия	$\bar{x}$	n	S <sup>2</sup>	Доверительный интервал	RSD	G	G <sub>табл.</sub>
1	50,212	4	0,00002	0,00002	0,45	0,579	0,684
2	49,971	4	0,00001	0,00000	0,22		
3	50,534	4	0,00003	0,00002	0,52		
4	50,760	4	0,00001	0,00000	0,24		
5	49,662	4	0,00002	0,00002	0,45		

Таблица 5

**Результаты исследования тиксотропных свойств исследуемого образца геля кальция глюконата 2,5%, свежеприготовленного, n=4**

№	Скорость вращения гильзы (об/мин); прямой ход	Константа вискозиметра Z	Показания прибора	Касательное напряжение сдвига $t$ , Н/м <sup>2</sup>	Скорость вращения гильзы (об/мин); обратный ход	Показания прибора	Касательное напряжение сдвига $t$ , Н/м <sup>2</sup>
1	200	0,91	225	202,517±0,550	600	270	245,687±0,340
2	300		235	211,515±0,320	400	260	236,610±0,520
3	400		265	241,522±0,220	300	240	218,451±0,180
4	600		270	245,712±0,520	200	235	202,517±0,550

Таблица 6

**Результаты исследования тиксотропных свойств исследуемого образца  
геля кальция глюконата 2,5%, хранившегося 12 месяцев  
в естественных условиях (температура 15-25°C, влажность 45-65%)**

№	Скорость вращения гильзы (об/мин); прямой ход	Константа вискозиметра Z	Показания прибора	Касательное напряжение сдвига $t$ , Н/м <sup>2</sup>	Скорость вращения гильзы (об/мин); обратный ход	Показания прибора	Касательное напряжение сдвига $t$ , Н/м <sup>2</sup>
1	200	0,91	215	202,517±0,55	600	265	245,712±0,52
2	300		220	211,515±0,32	400	250	236,610±0,52
3	400		245	221,522±0,42	300	230	218,451±0,18
4	600		260	236,610±0,52	200	220	202,517±0,55

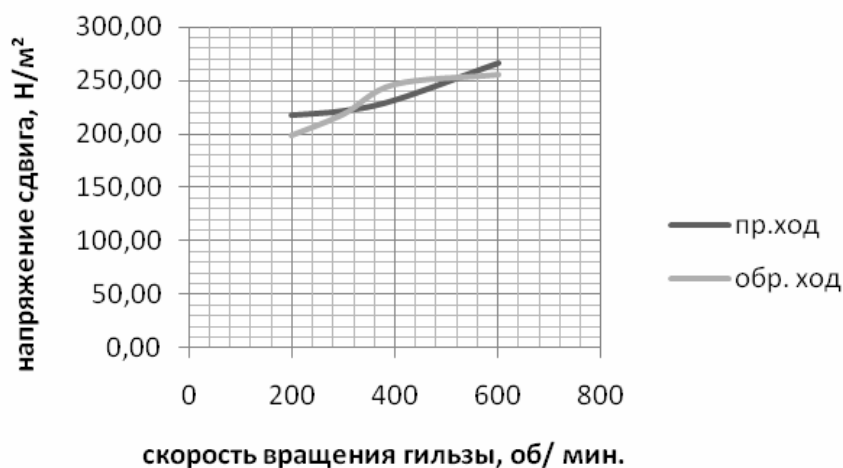


Рис. 1. Кривые кинетики деформации геля кальция глюконата 2,5%, свежеприготовленного.

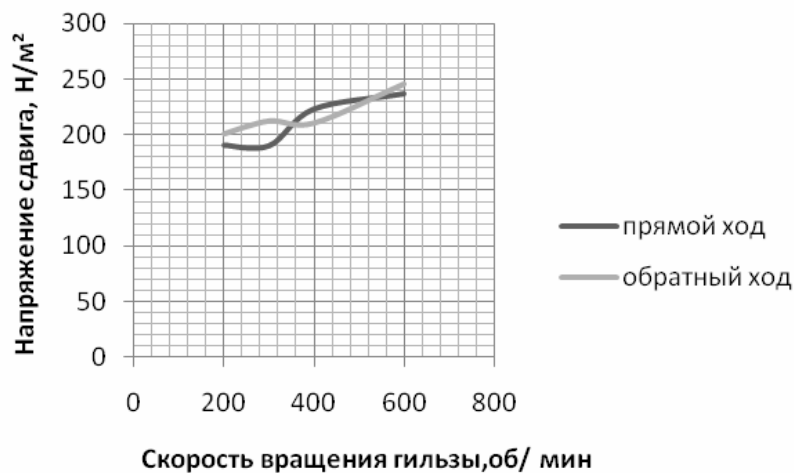


Рис. 2. Кривые кинетики деформации геля кальция глюконата 2,5%, хранившегося 12 месяцев в естественных условиях (температура 15-25°C, влажность 45-65%).

Поскольку  $G < G_{\text{табл.}}$ , данные выборки можно объединить, а следовательно, разница динамической вязкости различных серий может считаться незначительной [5].

Для изучения тиксотропных свойств геля кальция глюконата 2,5% строили кривые кинетики деформации МЛС. Полученные кривые показывают значительные петли гистерезиса, при этом «восходящая» кривая, характеризующая разрушение системы, отличается от «нисходящей» кривой, характеризующей восстановление системы, и объясняется сохранением остаточной деформации после сильного ослабления структуры под влиянием ранее приложенного напряжения.

Наличие восходящих и нисходящих кривых петли гистерезиса указывает на то, что исследуемый гель обладает тиксотропными свойствами. Наличие тиксотропных свойств характеризует хорошую намазываемость и способность к выдавливанию из туб.

С увеличением скорости вращения ротора разрушение структуры МЛС начинает преобладать над восстановлением и вязкость уменьшается. При больших скоростях структура полностью разрушается и система начинает течь.

При малых скоростях сдвига структура геля разрушается и полностью восстанавливается (в этом случае система имеет наибольшую вязкость).

Исследуемый образец геля кальция глюконата 2,5% обладает должной степенью тиксотропности (рис. 1, 2).

### Заключение

Проведено исследование реологических свойств геля кальция глюконата 2,5% - вязкости, тиксотропных свойств, кинетики деформации.

В результате проведенных исследований установлено, что исследуемый гель обладает тиксотропными свойствами. Наличие тиксотропных свойств у разработанного геля характеризует хорошую намазываемость и способность к его выдавливанию из туб.

Показано, что с увеличением температуры динамическая вязкость исследуемого геля уменьшается.

При температуре 15-25°C, влажности 45-65% в течение 12 месяцев хранения динамическая вязкость и тиксотропные свойства геля кальция глюконата 2,5% практически не менялись. Это позволило установить предварительный срок хранения геля кальция глюконата 2,5% по этим показателям – 1 год.

### Литература

1. Адо А.Д. Общая аллергология / А.Д. Адо -М.: Медицина, 1978.-18 с.
2. Аллергические болезни. Диагностика и лечение: Сб. науч. тр. / Под ред. А.Г.Чучалина. – М.:ГЭОТАР медицина, 2000.- с. 29
3. Земсков А.М. Клиническая иммунология и аллергология. Краткий справочник / А. М. Земсков, В.М. Земсков, А.В. Караулов, Л.А. Новикова. Учебн. пособие.- Воронеж: ВГУ, 1997 С. 251-260
4. Бычкова, Т.В. Разработка технологии получения и биофармацевтическое исследование мягкого лекарственного средства «Гель кальция глюконата 2,5%» / Т.В. Бычкова, О.М. Хишова // Вестник фармации. – 2011. - № 1 (51).- С. 46 – 51.
5. Государственная фармакопея Республики Беларусь. Общие методы контроля качества лекарственных средств / Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; под общ. ред. Г.В. Годовальникова. – Минск: Минский государственный ПТК полиграфии, 2006. – Т. 1 – С. 37-39.
6. Тенцова, А.И. Современные аспекты исследования и производства мазей / А.И. Тенцова, В.М. Грецкий – М. Медицина, 1980. – 192 с.
7. Николаев, Н.П. Технология мазей / Н.П. Николаев - К. : МОРИОН, 1998.- 250 с.
8. Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. / Под ред. В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева. - Х.: ИГ «РИРЕГ», 2000.- Т.2.- 784 с.

Поступила 29.08.2012 г.

Принята в печать 05.09.2012 г.